



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 : <b>C07C 323/60, 317/44, 235/24, A61K 31/16</b>		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/19918</b> (43) Date de publication internationale: <b>5 juin 1997 (05.06.97)</b>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR96/01877</b></p> <p>(22) Date de dépôt international: <b>27 novembre 1996 (27.11.96)</b></p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/14086 28 novembre 1995 (28.11.95) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): <b>PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).</b></p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): <b>PATOISEAU, Jean-François [FR/FR]; 7, rue Jules-Ferry, F-81100 Castres (FR). AUTIN, Jean-Marie [FR/FR]; Péri-Albo, Viviers-les-Montagnes, F-81290 Labruguière (FR). DELHON, André [FR/FR]; 36, rue Hector-Berlioz, F-81100 Castres (FR). OMS, Philippe [FR/FR]; 12, rue Jean-Philippe-Rameau, F-81100 Castres (FR). JUNQUERO, Didier [FR/FR]; 4, rue des Sources, F-81090 Burlats (FR).</b></p> <p>(74) Mandataires: <b>MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Régime-beau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).</b></p>		<p>(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, JP, KR, MX, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Publiée</b> Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</p>	
<p>(54) Title: <b>NOVEL 2,3,5-TRIMETHYL-4-HYDROXY ANILIDE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTICAL USE THEREOF</b></p> <p>(54) Titre: <b>NOUVEAUX DERIVES DE 2,3,5 TRIMETHYL-4-HYDROXY ANILIDES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE</b></p> <p style="text-align: center;"> <span style="margin-left: 20px;">(1)</span> </p> <p><b>(57) Abstract</b> Novel 2,3,5-trimethyl-4-hydroxy anilide derivatives of general formula 1, wherein, in particular, R<sub>1</sub> is phenyl, R<sub>2</sub> is H, R<sub>3</sub> is C<sub>12</sub>H<sub>25</sub> and A is a sulphur atom, are disclosed. A method for preparing said derivatives, pharmaceutical compositions containing at least one of said compounds as the active principle, and the use of such derivatives for making drugs for treating hypercholesterolaemia or atherosclerosis, are also disclosed.</p> <p><b>(57) Abrégé</b> L'invention concerne de nouveaux dérivés de 2,3,5 triméthyl-4-hydroxy anilides, de formule générale (I), dans laquelle en particulier R<sub>1</sub> représente phényle, R<sub>2</sub> représente H, R<sub>3</sub> représente C<sub>12</sub>H<sub>25</sub> et A est un atome de soufre. Elle concerne également leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques comprenant à titre de principe actif au moins un de ces composés, ainsi que l'utilisation de ces dérivés pour la fabrication de médicaments destinés au traitement de l'hypercholestérolémie ou de l'athérosclérose.</p>			

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

**Nouveaux dérivés de 2,3,5 triméthyl-4-hydroxy anilides,  
leur préparation et leur application en thérapeutique**

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'anilides, leur préparation et leur application en thérapeutique humaine.

Elle concerne également l'utilisation de ces dérivés pour la fabrication de médicaments destinés au traitement de l'hypercholestérolémie ou de l'athérosclérose.

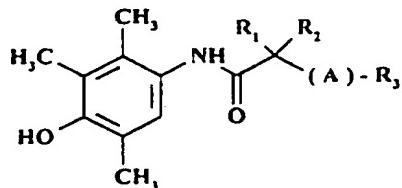
Le cholestérol alimentaire est absorbé sous forme de cholestérol libre par les cellules intestinales, puis estérifié par l'enzyme ACAT (acyl CoA : cholestérol O - Acyl transférase), dans le sérum.

L'inhibition de l'ACAT prévient l'absorption intestinale et l'accumulation de cholestérol dans le tissu artériel. En outre, les lipoprotéines de basse densité (LDL) sont, après oxydation, captées par les "Scavenger receptors" et conduisent à la formation de la cellule spumeuse, point de départ de la plaque d'athérome. (D. STEINBERG et al., England. J. Med. 320, 915-924, 1989).

L'objet de la présente invention vise à obtenir de nouveaux dérivés hypocholestérolémiants et anti-oxydants pouvant agir à la fois sur la quantité et la qualité des L.D.L. dans le but de réduire leur potentiel athérogène et leurs effets délétères à long terme sur la paroi vasculaire.

Les composés de la présente invention répondent à la formule générale I.

20



dans laquelle :

25 R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ou différents représentent indépendamment l'un de l'autre :

- l'hydrogène

- un radical alcoyle linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>

- un groupement aromatique tel que phényle, naphtyle ou pyridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alcoyle en C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>, alcoxy en C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>, hydroxyle ou halogéno.

30 R<sub>3</sub> représente une chaîne alcoyle linéaire ou ramifiée en C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> ou un groupement phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alcoyle en C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alcoxy en C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>. hydroxyle ou halogéno.

A représente un atome d'oxygène ou de soufre ou le groupement sulfoxy.

35 Les composés de formule générale I pouvant posséder des centres asymétriques, la présente invention couvre les différents stéréoisomères ou énantiomères et leurs mélanges.

Les composés de formule générale I peuvent être utilisés pour la préparation de compositions pharmaceutiques ou de médicaments destinés au traitement de maladies telles que l'hypercholestérolémie ou l'athérosclérose.

Enfin, les procédés de synthèse permettant d'accéder aux composés de formule générale I font également partie de la présente invention.

Les composés de formule générale I peuvent être obtenus selon l'une des méthodes suivantes (schéma I) :

Méthode A :

- 10 a) Traitement du chlorhydrate de 2,3,6-triméthyl-4-amino phénol par un  $\alpha$  halogénohalogénure d'acyle II, dans lequel Hal et Hal' représentent le brome ou le chlore et R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ont la même signification que précédemment en présence d'une base telle que la triéthylamine, pour accéder au composé III.
- 15 b) Traitement du composé III par le dérivé IV, dans lequel R<sub>3</sub> et A ont la même signification que précédemment, dans un milieu sodium - méthanol ou tertiobutylate de potassium - tertiobutanol, pour donner le composé I.

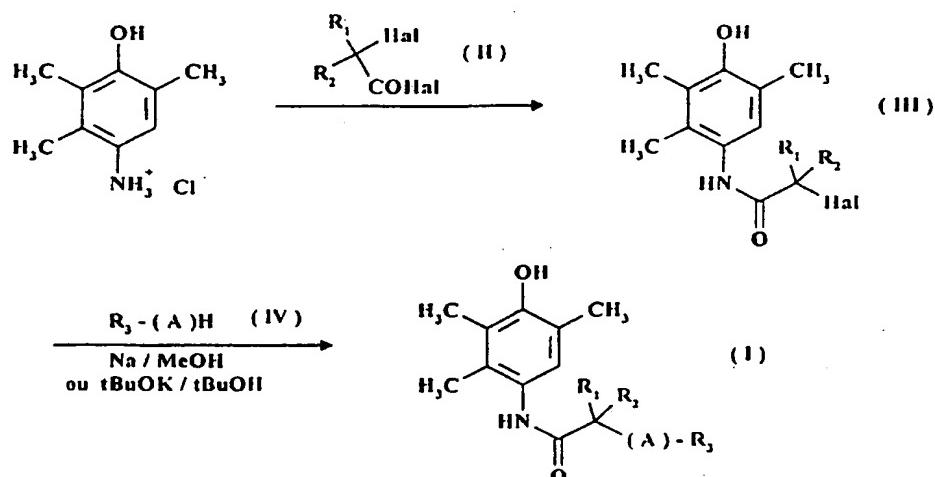
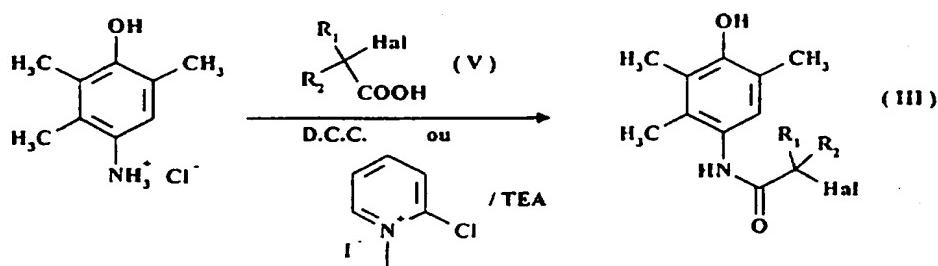
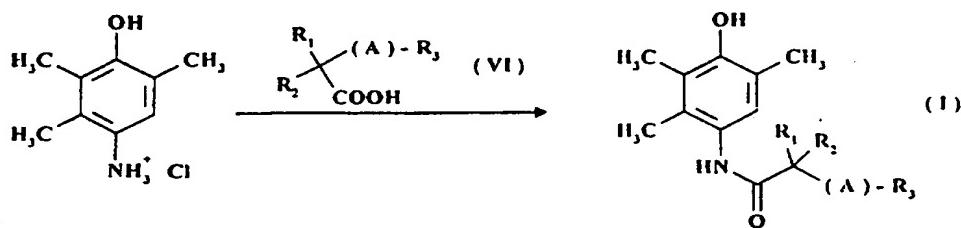
Méthode B :

- 20 - Traitement du chlorhydrate 2,3,6-triméthyl-4-amino phénol par un  $\alpha$  halogénacide V, dans lequel Hal, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ont la même signification que précédemment, en présence d'un activateur tel que le dicyclohexyl carbodiimide ou l'iodure de 2-chloro-1-méthyl-pyridinium et d'une base telle que la triéthylamine, pour accéder au composé III, traité ensuite de façon identique à celle décrite dans la méthode A-b.

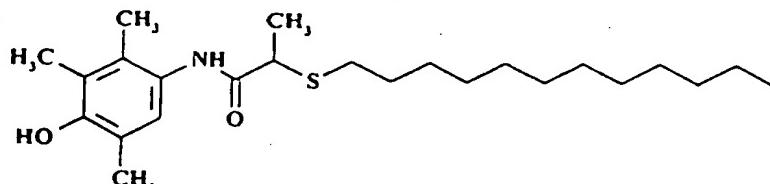
Méthode C :

- 30 - Traitement du chlorhydrate 2,3,6-triméthyl-4-amino phénol par le dérivé IV, dans lequel R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et A ont la même signification que précédemment, soit en présence d'un activateur tel que le dicyclohexyl carbodiimide ou l'iodure de 2-chloro-1-méthyl pyridinium, et de triéthyl amine, pour donner le composé I.

## SCHEMA I

METHODE AMETHODE BMETHODE C

L'invention pourra être mieux comprise à l'aide des exemples non limitatifs qui suivent et qui constituent des modes de réalisation avantageux selon l'invention.

Exemple 1 :(méthode A) 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-propionanilide 1.a - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -bromo-propionanilide 1a.

10 A une solution de chlorhydrate de 2,3,6-triméthyl-4-aminophénol (1,87g ; 0,01 mole) dans le diméthylformamide placée sous azote, on ajoute la triéthylamine (3,48 ml ; 0,25 mole) - on additionne ensuite goutte à goutte le chlorure d' $\alpha$ -bromo propionyle (1,32 ml ; 0,0125 mole) et on agite le mélange réactionnel pendant une heure à température ambiante.

15 Après dilution à l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'acide chlorhydrique N et à l'eau puis séchée ( $MgSO_4$ ) et concentrée à sec sous vide. Le résidu est repris à l'hexane, filtré et séché pour donner le composé 1a (2,10 g).

F = 186°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf = 0,61 (AcOEt).

20 b - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-propionanilide 1.

Le n-dodécanéthiol (2,11 ml ; 0,0088 mole) est dissous dans le méthanol (20 ml) puis additionné de méthylate de sodium (0,47 g ; 0,0088 mole). Après 15 minutes de contact, le composé 1a (2,10 g ; 0,0073 mole) est ajouté et la masse réactionnelle portée à 60°C pendant 2 heures. Le méthanol est ensuite évaporé puis le résidu est extrait à l'acétate d'éthyle.

25

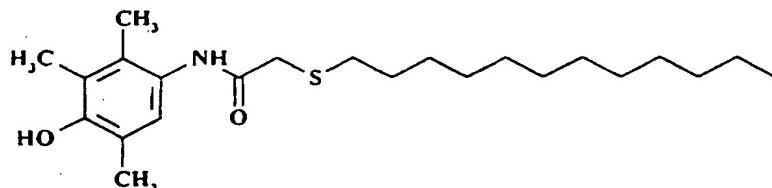
La phase organique, lavée à l'eau et séchée ( $MgSO_4$ ) est concentrée à sec sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash (élation acétate d'éthyle - hexane 30-70) pour donner 1,24 g de cristaux blancs (1).

F = 123°C

30 CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf = 0,59 (AcOEt - Hexane 50-50).

### Exemple 2 :

### 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-acétanilide 2.



5

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant le bromure de bromoacétyle.

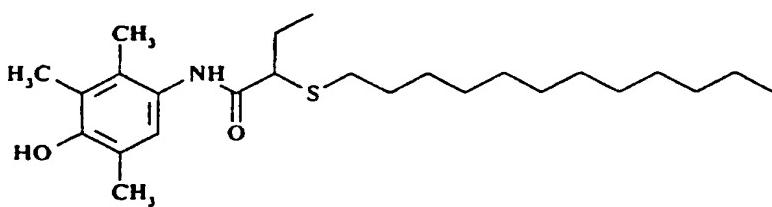
F = 99°C

CCM : gel de Silice 60F254 Merck Rf = 0,51 (AcOEt - Hexane 50-50).

10

### Exemple 3 :

### 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-butyranilide 3.



15

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant le bromure de 2-bromobutyryle.

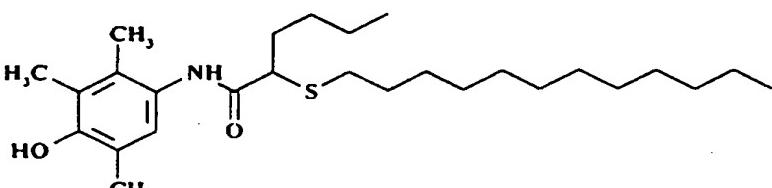
F = 127°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf = 0,61 (AcOEt - Hexane 50-50).

20

#### **Exemple 4 :**

#### 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-hexananimide 4.



25

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant le bromure de 2-bromo-  
hexanoyle.

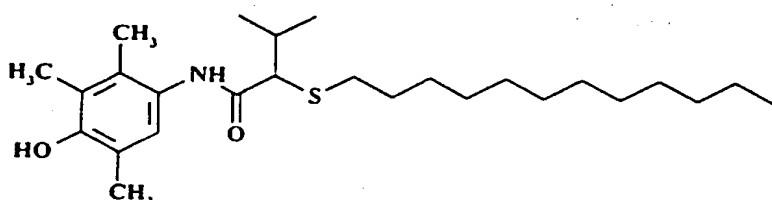
**F = 80°C**

CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf = 0,36 (AcOEt - Hexane 30-70).

5

### Exemple 5 :

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-isovaléranilide 5.



10

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant le chlorure de 2-bromo-  
isovaléryle.

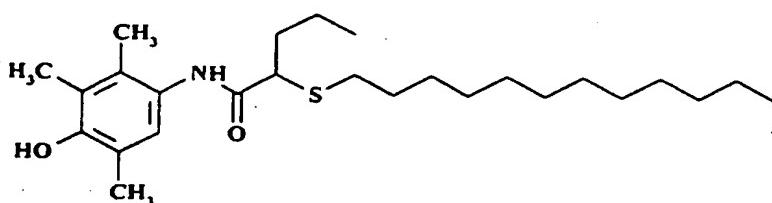
F = 123°C

15 CCM : gel de silice 60F254 Merck R<sub>f</sub> = 0,30 (AcOEt - Hexane 30-70).

#### Exemple 6 :

### 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-valéranilide 6.

20

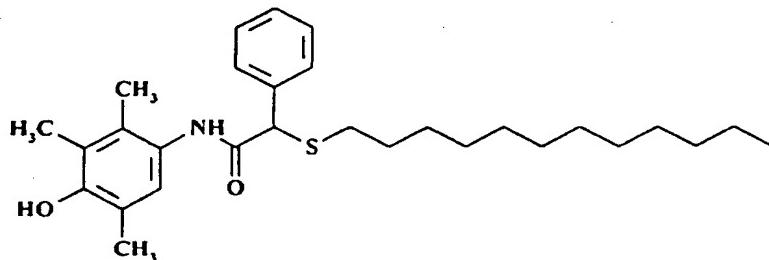


25 Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant le bromure de 2-bromovaléryle.  
E = 116°C

25 1-110 C

CCM : gel de silice 60F-54 Merck Rf = 0,39 (AcOEt - Hexane 30-70).

30

Exemple 7 :(méthode B) 2',3',5'-triméthyl-4-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -phényl acétanilide 7.

5

a) -2',3',5'-triméthyl- 4'-hydroxy- $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -phényl acétanilide 7.

A une suspension de chlorhydrate de 2,3,6-triméthyl-4-aminophénol (1,27 g ; 0,0067 mole) dans le chlorure de méthylène (35 ml) placée sous azote, on ajoute la triéthylamine (0,94 ml ; 0,0067 mole).

10

L'acide  $\alpha$ -chlorophénylacétique (1,27 g ; 0,0074 mole) et le dicyclohexyl carbodiimide (1,54 g ; 0,0074 mole) sont ensuite ajoutés et le mélange réactionnel agité énergiquement pendant 2 heures à température ambiante.Après filtration de la dicyclohexyl urée formée, la phase organique est lavée à l'acide chlorhydrique N/10, à l'eau puis à l'eau salée. Après séchage (MgSO<sub>4</sub>) et évaporation à sec sous vide, le résidu est repris à l'éther éthylique. Les cristaux formés sont filtrés et séchés pour donner le composé 7a (1,22 g).

F = 199°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf = 0.68 (AcOEt - Hexane 50-50).

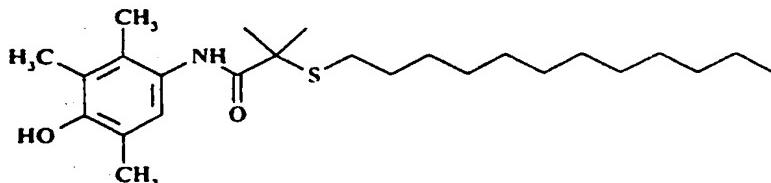
20

b) 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -phényl acétanilide 7.Le composé est préparé selon la technique décrite à l'exemple 1b, en partant du composé 7a.

F = 129°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf = 0,64 (AcOEt - Hexane 50-50).

25

Exemple 8 :(méthode C) 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-isobutyranilide 8.

30

A une suspension d'iodure de 2-chloro-1-méthyl-pyridinium (5,75 g ; 0,022 mole) dans le chloroforme (225 ml), on ajoute successivement le chlorhydrate de 2,3,6-triméthyl-4-amino-phénol (3,52 g ; 0,018 mole), l'acide  $\alpha$ -dodécylthio-isobutyrique (5,41 g ; 0,018 mole) et la triéthylamine (9,4 ml ; 0,067 mole) puis chauffe 2 heures à reflux - La masse réactionnelle est refroidie, diluée à l'éther éthylique (350 ml) puis filtrée. Cette phase organique est ensuite lavée à l'acide chlorhydrique N, à l'eau puis à l'eau salée. Après séchage ( $MgS_4$ ) et concentration à sec sous vide, le résidu est repris à l'éther isopropylique et filtré pour donner 7,32 g de cristaux blancs du composé 8.

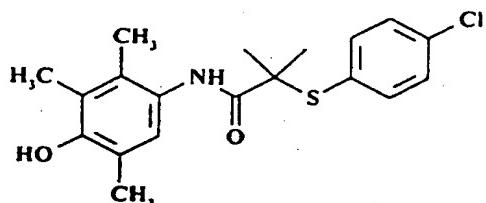
F = 71°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf = 0,65 (AcOEt - Hexane 50-50).

10

Exemple 9 :

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -p. chlorophényl thio-isobutyranilide 9.



15

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 8, en utilisant l'acide  $\alpha$ -p.chlorophénylthio-isobutirique.

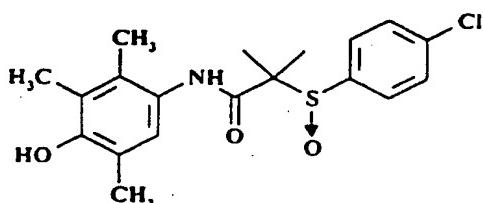
F = 134°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf = 0,54 (AcOEt - Hexane 50-50).

20

Exemple 10 :

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ - p.chlorophényl sulfinyl isobutyranilide 10.



25

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 8 , en utilisant l'acide  $\alpha$ -p. chloro phényle sulfinyl isobutyrique.

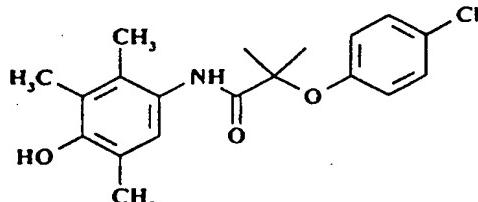
F = 157 - 158°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf = 0,33 (AcOEt - Hexane 50-50).

30

Exemple 11 :

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -p. chloro phénoxy isobutyranilide.



5 A une solution d'acide clofibrlique (2,14 g ; 0,01 mole) et de triéthylamine (1,48 ml ; 0,0105 mole) dans le tétrahydrofurane (25 ml) refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte le chlorosformate d'éthyle (0,96 ml ; 0,01 mole). Après 20 minutes d'agitation, l'anhydride mixte obtenu est additionné lentement à une suspension de chlorhydrate de 2,3,6-triméthyl-4-aminophénol (1,87 g ; 0,01 mole) dans le diméthyl 10 formamide (10 ml) et la triéthylamine (1,48 ml ; 0,0105 mole).

Le mélange réactionnel maintenu sous courant d'azote, est agité 1 heure à 5°C puis 12 heures à température ambiante - puis versé dans l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle - La phase organique est lavée à l'eau, à l'eau salée, séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée à sec sous vide. Le résidu est cristallisé dans l'éther 15 éthylique puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour donner le composé 11.

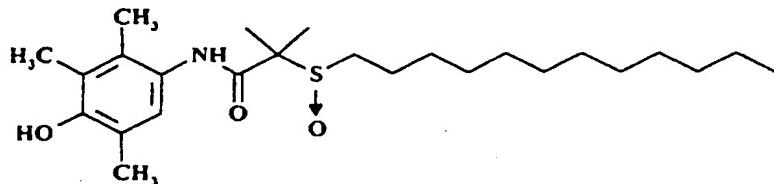
F = 175°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf = 0,30 (AcOEt - Hexane 30-70).

Exemple 12 :

20

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécyl sulfanyl bobutyranilide 12.



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 8 en utilisant l'acide  $\alpha$ -dodécyl sulfanyl-25 isobutyrique.

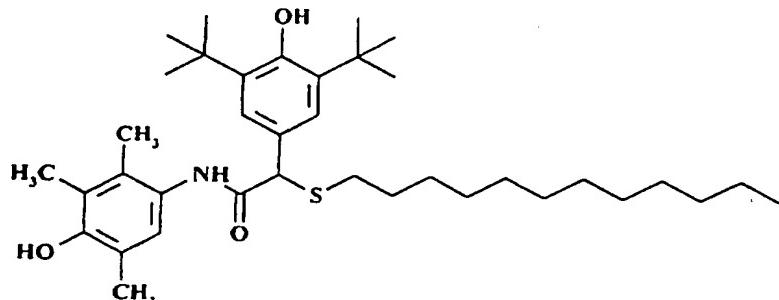
F = 73°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf = 0,43 (AcOEt - Hexane).

30

Exemple 13 :

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -(3,5-diterbutyl-4-hydroxy)-phényl acétanilide 13.



Ce composé est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 11 en utilisant l'acide  $\alpha$ -dodécylthio-3,5-diterbutyl-4-hydroxy phényl acétique.

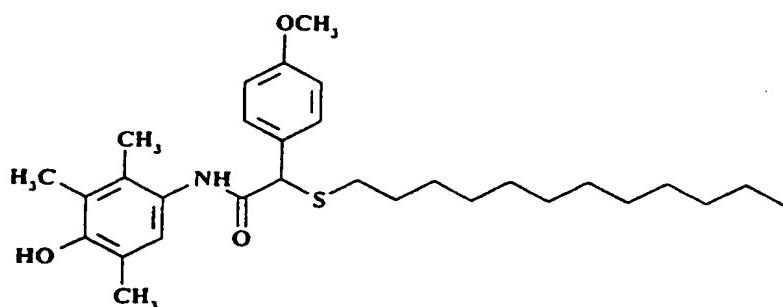
$F = 150^\circ\text{C}$

- 10 CCM : gel de silice 60F254 Merck  $R_f = 0,31$  (AcOEt - Hexane 30-70).

Exemple 14 :

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -p. méthoxy phényl acétanilide 14.

15



Ce composé est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 7a en utilisant l'acide  $\alpha$ -dodécyl thio- $\alpha$ -p. méthoxy phényl acétique.

20  $F = 122^\circ\text{C}$

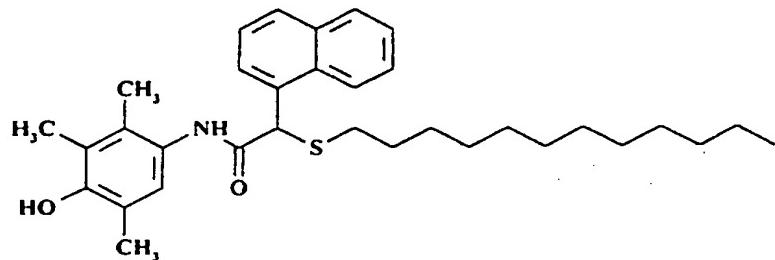
CCM : gel de silice 60F254 Merck  $R_f = 0,74$  (AcOEt - Hexane 30-70).

25

### Exemple 15 :

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -naphtyl acétanilide 15.

5



Ce composé est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 7a en utilisant l'acide  $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -naphthyl acétique.

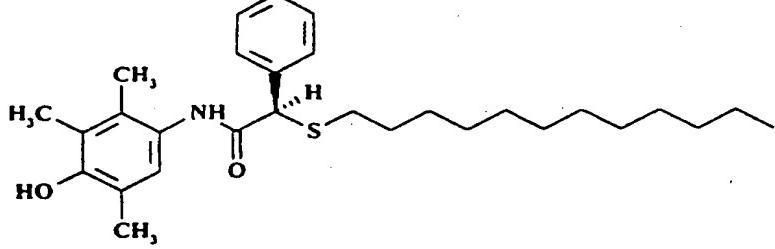
F = 134°C

CCM : gel

EXERCISES

13

(+)-2',3',5'-trimethyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodecylthio- $\alpha$ -phenyl acetanilide **16**.



20 Ce composé est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 7a en utilisant l'acide (+)-dodécylthio- $\alpha$ -phényl acétique.

F = 128°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf = 0,64 (AcOEt - Hexane 50-50).

$$\alpha_D^{25} = +34,7^\circ \text{ (C = 0,5 ; Ethanol).}$$

25

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt potentiel dans le traitement de l'hypercholestérolémie et dans le traitement de la maladie athéromateuse.

5 Les composés ont été étudiés pour leur effet inhibiteur de l'ACAT et hypcholestérolémiant chez le rat d'une part et pour leur effet antioxydant d'autre part.

**1) Inhibition de l'ACAT :**

10 L'activité inhibitrice de l'ACAT (enzyme acyl CoA : cholestérol O acyl transférase) des composés a été évaluée *in vitro* en utilisant la technique de H. CHAUTAN et al. (*Analytical Biochemistry*, 173, 436-439, 1988).

Les activités, exprimées en concentrations inhibitrices 50 % (CI<sub>50</sub>) obtenues avec certains produits de l'invention sont reportées, à titre d'exemple dans le tableau I suivant :

Tableau I

15

Composés n°	CI <sub>50</sub> (μM)
2	0,30
3	0,31
4	0,16
5	0,63
6	0,11
7	0,18
8	0,19
9	1,12
11	1,10
16	0,16
CI 976	1,04
DUP 128	0,1

**2) Activité hypcholestérolémiant :**

20 Des rats mâles (160-180 g) sont soumis pendant 4 jours à un régime hypercholestérolémique Altromin C 1061 et traités parallèlement par voie orale par les composés en suspension dans une solution de Tween 80 à 2 % dans de l'eau distillée.

Le 5ème jour, les animaux non à jeun sont anesthésiés à l'éther éthylique, exsanguinés par prélèvement sur EDTA à l'aorte abdominale. Le sang est immédiatement centrifugé et le plasma conservé à 4°C.

Le cholestérol plasmatique est alors dosé par la méthode CHOD-PAP (Boehringer Mannheim Réf. 237574). La dose efficace 50 ( $DE_{50}$ ) correspond à la dose qui réduit de moitié la concentration en cholestérol plasmatique par rapport aux animaux témoins.

5

Composés n°	$DE_{50}$ (mg/kg)
2	> 10
3	4
4	0,5
5	1
6	1
7	0,2
8	10
14	1
16	0,15
CI 976	8,3
DUP 128	1,1

**3) Activité antioxydante :**

a) Péroxydation chimique.

10

En présence de  $Fe^{3+}$  et d'ADP, l'acide dihydroxy fumarique subit une autooxydation qui génère des radicaux libres oxygénés. Ces derniers entraînent la péroxydation des lipides microsomaux hépatiques.

15

Cette péroxydation, effectuée sur des microsomes de foie de rat, est mesurée selon la technique à l'acide thiobarbiturique (formation de TBARS) telle que décrite par S.Y.H. TSE et al. (Biochemical Pharmacology, Vol 42, n° 3, 459-464, 1991).

20

25

Composés n°	CI <sub>50</sub> (μM)
2	5
3	> 10
4	0,5
5	5
6	0,3
7	0,6
8	3
CI 976	> 10
DUP 128	> 10
Vitamine E	2,3

## b) Oxydation des LDL.

- 5 Les LDL humaines (Sigma L 2139) sont oxydées par CuSO<sub>4</sub> 10 μM. Après une période d'incubation de 6 heures, la peroxydation est évaluée par mesure des TBARS par spectrophotométrie à 532 nanomètres.

Composés n°	CI <sub>50</sub> (μM)
4	10
7	13
12	3
16	4
CI 976	100
DUP 128	30
Vitamine E	10

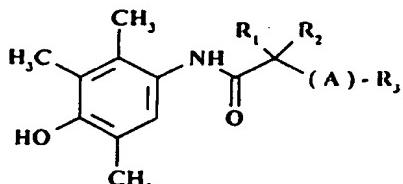
- 10 Les composés de l'invention sont des hypocholestérolémiants inhibiteurs d'ACAT et antioxydants qui peuvent être utilisés pour le traitement des maladies telles que l'hypercholestérolémie et l'athérosclérose.

Les compositions pharmaceutiques peuvent être présentées sous la forme appropriée pour l'administration par voie orale, parentérale ou locale, par exemple sous forme de capsules, comprimés, granulés, gélules, solutés liquides, sirops ou suspensions buvables et contenir les excipients appropriés.

- 5 La posologie quotidienne peut aller de 10 à 3000 mg.

REVENDICATIONS

1) Nouveaux dérivés d'anilides caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I



5

dans laquelle :

10 . R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ou différents représentent indépendamment l'un de l'autre :

- . l'hydrogène
- . un radical alcoyle linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>
- . un groupement aromatique tel que phényle, naphtyle ou pyridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alcoyle en C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>, alcoxy en C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>, hydroxyle ou halogéno;

15

20 . R<sub>3</sub> représente une chaîne alcoyle linéaire ou ramifiée en C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> ou un groupement phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alcoyle en C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>, alcoxy en C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>, hydroxyle ou halogéno;

- . A représente un atome d'oxygène ou de soufre ou le groupement sulfoxy; sous forme de leurs différents stéréoisomères ou énantiomères, ainsi que leurs mélanges, pour les composés présentant un ou plusieurs autres asymétriques;

25

2) Composés répondant à la formule générale I, selon la revendication 1, sélectionnés parmi le groupe suivant :

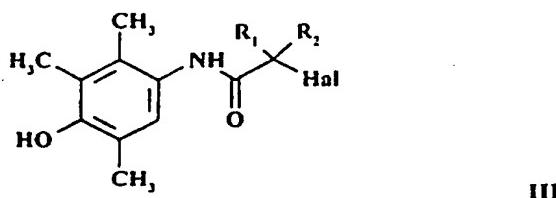
- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-propionanilide.
- 30 - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-acétanilide.
- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-butyranilide.
- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-hexananilide.
- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-isovaléranilide.
- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-valéranilide.
- 35 - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -phényl acétanilide.
- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-isobutyranilide.

- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -p. chlorophénylthio-isobutyranilide.
  - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -p. chlorophényle sulfanyl isobutyranilide.
  - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -p. chlorophénoxy isobutyranilide.
  - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécyl sulfanyl bobutyranilide.
- 5 - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -(3,5-diterbutyl-4-hydroxy)-phényle acétanilide.
- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -p.méthoxy phényle acétanilide.
  - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -naphtyl acétanilide.
  - (+)2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -phényle acétanilide;

10 3) Procédé de préparation des composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que :

- a) - dans une première étape, on traite le chlorhydrate de 2,3,6-triméthyl-4-aminophénol par un  $\alpha$ -halogéno-halogénure d'acyle en présence d'une base telle que la triéthylamine pour fournir l'intermédiaire III

15



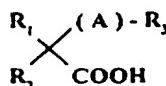
dans lequel R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la revendication 1 et Hal représente un atome de chlore ou de brome;

20

- b) - dans une deuxième étape on traite l'intermédiaire III par un dérivé R<sub>3</sub> (A)H, dans lequel R<sub>3</sub> et A sont tels que définis dans la revendication 1, dans un milieu sodium-méthanol ou tertiobutylate de potassium - tertiobutanol;

25 4) Procédé de préparation des composés selon la revendication 3 caractérisé en ce que l'intermédiaire III peut être obtenu par action d'un  $\alpha$  halogéno acide en présence d'un activateur tel que le dicyclohexylcarbodiimide ou l'iodure de 2-chloro-1-méthyl-pyridinium et d'une base telle que la triéthylamine sur le chlorhydrate de 2,3,6-triméthyl-4-aminophénol;

30 5) Procédé de préparation des composés selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce que l'on traite le chlorhydrate de 2,3,6-triméthyl-4-amino phénol par un dérivé VI



dans lequel R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et A sont tels que définis dans la revendication 1, en activant par le chloroformate d'éthyle ou par le dicyclohexylcarbodiimide ou l'iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium en présence d'une base telle que la triéthylamine;

- 5    6) A titre de médicaments, les composés de formule générale I selon les revendications 1 ou 2, en particulier à titre de médicaments utilisés pour le traitement des maladies telles que l'hypercholestérolémie ou l'athérosclérose;
- 10    7) Compositions pharmaceutiques, caractérisées par le fait qu'elles contiennent, outre un support pharmaceutiquement acceptable, au moins un composé de formule générale I selon l'une quelconque des revendications 1 et 2;
- 15    8) Utilisation de composés de formule générale I selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement de maladies telles que l'hypercholestérolémie ou l'athérosclérose.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/FR 96/01877

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 6 C07C323/60 C07C317/44 C07C235/24 A61K31/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 6 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 559 898 A (TAISHO PHARMACEUTICAL) 15 September 1993 see page 2 ---	1,3,6-8
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 18, no. 262 (C-1201), 19 May 1994 & JP 06 040898 A (TAISHO PHARMACEUTICAL), 15 February 1994, see abstract ---	1,3,6-8
A	EP 0 619 312 A (TAISHO PHARMACEUTICAL) 12 October 1994 see page 3 -----	1,3,6-8

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*&\* document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

14 March 1997

Date of mailing of the international search report

26.03.97

Name and mailing address of the ISA:

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

**BEST AVAILABLE COPY**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Inte  
rnal Application No  
**PCT/FR 96/01877**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 559898 A	15-09-93	AT 137744 T CA 2096970 A DE 69119434 D DE 69119434 T ES 2088574 T WO 9209572 A US 5475130 A	15-05-96 27-05-92 13-06-96 12-09-96 16-08-96 11-06-92 12-12-95
EP 619312 A	12-10-94	AU 3171693 A US 5416212 A CA 2126663 A WO 9313086 A	28-07-93 16-05-95 08-07-93 08-07-93

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Date Internationale No  
PCT/FR 96/01877

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07C323/60 C07C317/44 C07C235/24 A61K31/16

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porte la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 559 898 A (TAISHO PHARMACEUTICAL) 15 Septembre 1993 voir page 2 ---	1,3,6-8
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 18, no. 262 (C-1201), 19 Mai 1994 & JP 06 040898 A (TAISHO PHARMACEUTICAL), 15 Février 1994, voir abrégé ---	1,3,6-8
A	EP 0 619 312 A (TAISHO PHARMACEUTICAL) 12 Octobre 1994 voir page 3 -----	1,3,6-8

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiqué)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

1

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  14 Mars 1997	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  26.03.97
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (- 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (- 31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé  English, R

Formulaire PCT-ISA-210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

BEST AVAILABLE COPY

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Doc. Internationale No

PCT/FR 96/01877

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 559898 A	15-09-93	AT 137744 T CA 2096970 A DE 69119434 D DE 69119434 T ES 2088574 T WO 9209572 A US 5475130 A	15-05-96 27-05-92 13-06-96 12-09-96 16-08-96 11-06-92 12-12-95
EP 619312 A	12-10-94	AU 3171693 A US 5416212 A CA 2126663 A WO 9313086 A	28-07-93 16-05-95 08-07-93 08-07-93